

15may03 18:33:26 User206374 Session D7302.1

Sub account: MANN/018512-003813US/DMW

File 351:Derwent WPI 1963-2003/UD,UM &UP=200330

Set	Items	Description
---	----	-----
S1	0	PN=JP 5806912
S2	1	PN=JP 59181257
S3	1	PN=JP 10259176

t s2/3,pi,fd,ab

2/3,PI,FD,AB/1

004146499

WPI Acc No: 1984-292039/ 198447

XRAM Acc No: C84-124317

New ureidobenzamide derivs. - having blood sugar-decreasing activity

Patent Assignee: CHUGAI PHARM CO LTD (CHUS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 59181257	A	19841015	JP 8353803	A	19830331	198447 B

Priority Applications (No Type Date): JP 8353803 A 19830331

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 59181257	A		6		

JP 59181257 A 6

Abstract (Basic): JP 59181257 A

Prepn. of (I), comprises (a) reacting (II) with (VI), (b) reducing (III) obtd. and reacting prod. (V) with R2NCO. R1 is H or 1-2 lower alkyl; Y is -NHCONHR2 in 2 or 4 position; R2 is H, lower alkyl or opt. subst. aryl; n is 0 or 1; and X is halogen.

Reaction of (II) with (VI) is in solvent, e.g., acetone, tetrahydrofuran, dioxane, etc. in the presence of base, e.g., triethylamine, pyridine, etc. at 0-30 deg.C for 1-5 hours. (V) is obtd. by catalytic redn. from (III). When R2 is not H, (I) is obtd. from (V) by reaction in inert solvent, e.g., benzene, toluene, acetone, etc. in the presence of base at 20-100 deg.C for 1-48 hours. When R2 is H, (I) is obtd. by dissolving (V) in acid soln. and adding alkali cyanate soln. with stirring at 0-100 deg.C for 1-5 hours.

⑬ 日本国特許庁 (JP)
⑭ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開
昭59—181257

⑯ Int. Cl.³
C 07 D 213/75
213/40
A 61 K 31/44

識別記号

ADP

庁内整理番号
7138—4 C
7138—4 C

⑰ 公開 昭和59年(1984)10月15日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑱ ウレイドベンズアミド誘導体

⑲ 特 願 昭58—53803
⑳ 出 願 昭58(1983)3月31日
㉑ 発 明 者 本多成光
東京都豊島区高田三丁目41番 8
号中外製薬株式会社内
㉒ 発 明 者 永井秀明
東京都豊島区高田三丁目41番 8
号中外製薬株式会社内
㉓ 発 明 者 滝島章子
東京都豊島区高田三丁目41番 8
号中外製薬株式会社内
㉔ 発 明 者 河村明典

東京都豊島区高田三丁目41番 8
号中外製薬株式会社内
㉕ 発 明 者 日野原好和
東京都豊島区高田三丁目41番 8
号中外製薬株式会社内
㉖ 発 明 者 小泉益男
東京都豊島区高田三丁目41番 8
号中外製薬株式会社内
㉗ 発 明 者 村上泰
東京都豊島区高田三丁目41番 8
号中外製薬株式会社内
㉘ 出 願 人 中外製薬株式会社
東京都北区浮間5丁目5番1号
㉙ 代 理 人 安藤憲章

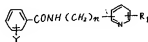
明 細 書

1. 発明の名称

ウレイドベンズアミド誘導体

2. 特許請求の範囲

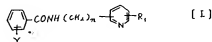
一般式



〔式中R₁は水素原子又は1～2個の低級アルキル基を示し、Yは2位又は4位に結合する基-NHCONHR₂(ここでR₂は水素原子、低級アルキル基又は核に置換基を有し得るアリール基を意味する)を示し、nは0又は1を示す〕
で表わされるウレイドベンズアミド誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式



〔式中R₁は水素原子又は1～2個の低級アルキル基を示し、Yは2位又は4位に結合する基-NHCONHR₂(ここでR₂は水素原子、低級アルキル基又は核に置換基を有し得るアリール基を意味する)を示し、nは0又は1を示す〕

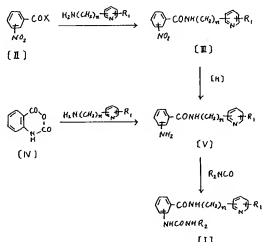
で表わされるウレイドベンズアミド誘導体に関する。

上式〔1〕で表わされる本発明の化合物は優れた血糖降下作用を有し医薬として有用である。

本発明の化合物は例えば以下に示すようにニトロベンゾイルハライドとアミン類とを塩基の存在下反応させニトロベンズアミド誘導体とし、次いで常法により還元してアミノベンズアミド誘導体とした後、イソシアナート類と反応させることにし得ることができる。また2-ウレイドベンズ

アミド誘導体の場合は、無水イサトン酸とアミン類とを反応させ2-アミノベンズアミド誘導体とし、次いでイソシアナート類と反応させることによって得ることができる。

これを式示すれば以下のとおりである。尚、式中Xはハロゲン原子を意味し、その他の記号は前記と同一の意味を有する。



る。また、 $R_2 = H$ のときは、化合物[V]を塩酸、酢酸等の酸性水溶液に溶解し、次いでシアン酸アルカリ水溶液を攪拌下に加え、0～100℃、1～5時間で反応行なわれる。

実施例 1.

無水イサトン酸2.5g、2-アミノ-6-メチルピリジン1.66gを無溶媒攪拌下100℃に加熱する。しばらくして発泡が始まるが、さらに同温度で4時間攪拌を続ける。冷後反応混合物をクロロホルムに溶解後シリカゲルクロマトグラフィーに付しクロロホルム流出部より、2-アミノ-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド1.3gを得た(無色ブリズム品、 α -ヘキサン、ベンゼン混合溶媒から再結晶)。収率37%、融点86～87℃。

この2.3gを5%塩酸溶液15mlに溶解し、室温攪拌下、過剰の10%シアン酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、同温度で2時間攪拌を続ける。析出した結晶を採取し、水洗後メタノールから再結晶して、無色針状品の2-ウレイド-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド(化

合物[II])とアミン類との反応は通常の酸アミド形成反応条件により行なわれ、例えば、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性溶媒中、好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下0～30℃、1～5時間で行なわれる。

化合物[III]は常法により、例えば、パラジウム-炭素、ラネイニッケル等の触媒を用いる還元反応により化合物[V]に導くことができる。

一方、無水イサトン酸(N)とアミン類との反応は無溶媒、あるいは、ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中、攪拌下50～180℃、1～5時間で行なわれ化合物[V](2-置換体)を得ることができる。

化合物[V]とイソシアナート類との反応は通常の尿素形成反応条件により行なわれ、例えば $R_2 = H$ のときは、ベンゼン、トルエン、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性溶媒中、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下20～100℃、1～48時間で行なわれ

合物1)2.1gを得た。

収率77%、融点180～181℃。

元素分析値 分子式 $C_{14}H_{14}N_4O_2$ として

	C	H	N
理論値(%)	62.21	5.22	20.73
実測値(%)	62.24	5.25	20.76

実施例 2

2-アミノ-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド2.3gおよびアセトン20mlの混合溶液に室温攪拌下メチルイソシアナート0.6gおよび触媒量のトリエチルアミンを加える。24時間攪拌後、析出する結晶を採取し、水洗後アセトンから再結晶して無色針状品の2-(3-メチルウレイド)-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド(化合物2)2.5gを得た。

収率87%、融点135～136℃。

元素分析値 分子式 $C_{15}H_{16}N_4O_2$ として

	C	H	N
理論値(%)	63.36	5.67	19.71
実測値(%)	63.32	5.64	19.74

実施例 3

2-アミノ-6-メチルピリジン14.6g, トリエチルアミン25mlおよびアセトン300mlの混合溶液に、氷冷搅拌下、4-ニトロベンゾイルクロライド25gを徐々に加える。同温度で30分、次いで室温で1時間搅拌後、反応溶液を1.5lの水に注ぎ、析出した結晶を回収し、水洗後メタノールから再結晶して無色針状品の4-ニトロ-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド20gを得た。収率58%、融点231~232℃。

この20g、10%パラジウム-炭素1.5gおよびエタノール300mlの混液に水素を通じ、常法により脱酸還元する。計算量の水素を脱酸後触媒を除去し、反応液を減圧濃縮し、残液をn-ヘキサン、ベンゼンの混合溶液から再結晶して無色プリズム品の4-アミノ-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド15.7gを得た。

収率89%、融点136~137℃。

この2.3gを5%塩酸溶液15mlに溶解し、室温搅拌下、過剰の10%シアン酸カリウム水溶液

を加えてアルカリ性とし、同温度で2時間搅拌を続ける。析出した結晶を回収し水洗後メタノールから再結晶して無色針状品の4-ウレイド-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド(化合物3)1.9を得た。

収率69%、融点225~227℃。

元素分析値 分子式 $C_{14}H_{14}N_4O_2$ として

	C	H	N
理論値%	62.21	5.22	20.73
実測値%	62.23	5.26	20.71

実施例 4

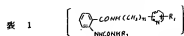
4-アミノ-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド2.3gおよびアセトン20mlの混合溶液に室温搅拌下、メチルイソシアナート0.6gおよび触媒量のトリエチルアミンを加える。24時間搅拌後、析出する結晶を回収し水洗後、アセトンから再結晶して無色針状品の4-(3-メチルウレイド)-N-6-メチル-2-ピリジルベンズアミド(化合物4)2.4gを得た。収率83%、融点200~202℃。












元素分析値 分子式 $C_{15}H_{16}N_4O_2$ として



















	C	H	N
理論値%	63.36	5.67	19.71
実測値%	63.32	5.61	19.76

実施例5~25

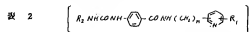
実施例1及び2と同様にして表1の化合物を得た。














実施例 No.	置換基		n	分子式	融点 (℃)	収率 (%)	元素分析値					
		R ₂					理論値(%)			実測値(%)		
							C	H	N	O	H	N
5		CH ₃	0	O ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	173~174	82	62.21	5.22	20.73	6.225	5.24	20.76
6		O ₂ H ₅	0	O ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	175~176	85	63.36	5.67	19.71	6.332	5.71	19.68
7		H	0	O ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	>300	88	60.93	4.72	21.87	6.088	4.76	21.83
8		m-O ₃ H ₇	0	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	>300	81	64.41	6.08	18.78	6.435	6.02	18.71
9		OH ₂	1	O ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	139~140	74	63.36	5.67	19.71	6.340	5.68	19.74
10		O ₂ H ₅	1	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	146~147	83	64.41	6.08	18.78	6.443	6.11	18.75
11			1	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	219~221	80	69.35	5.24	16.18	6.939	5.28	16.21
12		OH ₂	1	O ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	174~175	77	63.36	5.67	19.71	6.332	5.64	19.74
13		O ₂ H ₅	1	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	172~173	76	64.41	6.08	18.78	6.443	6.06	18.77

実施例 No.	置換基		n	分子式	融点 (℃)	収率 (%)	元素分析値					
		R ₂					理論値(%)			実測値(%)		
							C	H	N	O	H	N
14		O ₂ H ₅	0	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	156~157	81	64.41	6.08	18.78	6.447	6.03	18.75
15			0	O ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	167~168	88	69.35	5.24	16.18	6.937	5.26	16.14
16		O ₂ H ₅	0	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	154~155	88	64.41	6.08	18.78	6.443	6.02	18.74
17		n-O ₃ H ₇	0	O ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	127~128	80	65.36	6.45	17.94	6.537	6.47	17.91
18		i-O ₃ H ₇	0	O ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	156~157	79	65.36	6.45	17.94	6.534	6.42	17.92
19		n-O ₄ H ₉	0	O ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	131~132	82	66.23	6.79	17.17	6.626	6.74	17.14
20			0	O ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ₂	169~170	86	68.16	6.86	15.90	6.814	6.83	15.92
21			0	O ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	145~146	83	69.35	5.24	16.18	6.931	5.21	16.19
22		-O ₂ Et	0	C ₂₀ H ₁₇ O ₈ N ₄ O ₂	136~137	91	63.07	4.50	14.71	6.305	4.48	14.75
23			0	O ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	265~270	82	69.98	5.59	15.55	6.996	5.56	15.52
24		O ₂ H ₅	0	O ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	165~166	84	65.36	6.45	17.94	6.539	6.44	17.97
25			0	O ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	127~129	88	69.98	5.59	15.55	6.996	5.56	15.57

実施例 3 及び 4 と同様にして表 2 の化合物を得た。



実施例 No.	置換基		n	分子式	融点 (°C)	収率 (%)	元素分析値					
		R ₂					理論値 (%)			実測値 (%)		
							O	H	N	O	H	N
26		OH ₂	0	O ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	206~208	85	62.21	5.22	20.73	62.24	5.27	20.76
27		O ₂ H ₅	0	O ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	237~239	81	63.36	5.67	19.71	63.35	5.69	19.73
28		H	0	O ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	>300	83	60.93	4.72	21.87	60.95	4.77	21.84
29			0	O ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	>300	86	68.66	4.85	16.86	68.61	4.83	16.88
30		OH ₂	0	O ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	150~152	70	62.21	5.22	20.73	62.25	5.25	20.76
31		O ₂ H ₅	0	O ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	248~250	84	63.36	5.67	19.71	63.34	5.63	19.74
32		OH ₂	1	O ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	214~215	82	63.36	6.67	19.71	63.37	5.66	19.72
33		O ₂ H ₅	1	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	204~205	84	64.41	6.08	18.78	64.43	6.04	18.77
34		OH ₂	0	O ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	196~197	92	63.36	5.67	19.71	63.33	5.62	19.76

















実施例 No.	置換基		n	分子式	融点 (°C)	収率 (%)	元素分析値					
		R ₂					理論値 (%)			実測値 (%)		
							O	H	N	O	H	N
35		O ₂ H ₅	0	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	187~189	79	64.41	6.08	18.78	64.46	6.07	18.74
36		O ₂ H ₅	0	O ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	175~176	90	64.41	6.08	18.78	64.45	6.09	18.73
37		n-O ₂ H ₇	0	O ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	143~145	87	66.36	6.45	17.94	66.32	6.48	17.91
38		i-O ₂ H ₇	0	O ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	84~85	82	66.36	6.45	17.94	66.30	6.47	17.99
39		n-O ₄ H ₈	0	O ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	182~184	85	66.23	6.79	17.17	66.27	6.76	17.14
40			0	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	237~239	89	68.16	6.86	16.90	68.13	6.82	16.93
41			0	O ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	222~224	84	69.36	5.24	16.18	69.33	5.27	16.16
42			0	C ₂₀ H ₁₇ ON ₄ O ₂	202~204	87	63.07	4.60	14.71	63.04	4.47	14.73
43			0	O ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	220~222	81	69.98	5.69	15.55	69.96	5.54	15.51
44		OH ₂	0	O ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	124~125	72	64.41	6.08	18.78	64.47	6.06	18.73
45		O ₂ H ₅	0	O ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	201~202	80	65.36	6.46	17.94	65.32	6.48	17.97

表 3

投与化合物	血 糖 値 (mg/dl) mean ± S. D.
な し(対照)	563 ± 37
(2-置換体)	
2	495 ± 19 **
6	439 ± 31 ***
7	461 ± 19 ***
9	510 ± 33 *
10	492 ± 41 *
11	488 ± 21 **
12	396 ± 22 ***
13	452 ± 18 ***
16	442 ± 18 ***
17	512 ± 21 *
18	503 ± 18 *
19	516 ± 23 *
21	499 ± 22 *
22	501 ± 33 *
23	473 ± 25 ***

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

実験例 46.

1 群 5 匹の 5 週令 D D Y 系マウス(雄, 体重 25 ~ 30 g) を 16 時間絶食後、アロキサン 75 mg/kg を静脈内に投与し、48 時間後に、本発明化合物(200 mg/kg)の水溶液又はけん濁液を経口投与し、150 分後に心臓から採血し、グルコースオキシダーゼ法により血中糖量を測定した。
(8/24)

なお、表中の化合物番号は、前記実験例の化合物番号に対応している。

表 4

投与化合物	血 糖 値 (mg/dl) mean ± S. D.
(4-置換体)	
4	498 ± 25 *
27	465 ± 27 **
28	473 ± 21 **
29	493 ± 26 **
30	485 ± 18 **
31	492 ± 32 *
33	511 ± 19 *
34	495 ± 33 *
35	485 ± 28 **
36	479 ± 27 **
37	488 ± 20 **
38	466 ± 29 **
39	495 ± 18 **
40	506 ± 25 *
43	477 ± 24 **
44	483 ± 31 **
45	504 ± 26 *

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-69812

⑤Int. Cl.³
A 61 K 31/16
31/44
// C 07 D 213/40
213/75

識別記号
ADP

庁内整理番号
6408-4C
7138-4C
7138-4C

⑬公開 昭和58年(1983)4月26日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 血糖降下剤

⑮特 願 昭56-167934

⑯出 願 昭56(1981)10月22日

⑰発明者 本多成光
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑱発明者 永井秀明
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑲発明者 滝島章子
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑳発明者 河村明典
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

㉑発明者 小島範子
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

㉒発明者 段孝
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

㉓出願人 中外製薬株式会社
東京都北区浮間5丁目5番1号

㉔代理人 安藤憲章

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

血 糖 降 下 剤

2. 特許請求の範囲

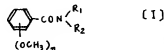
一般式



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示し、R₂は直鎖、分岐鎖又は環式アルキル基、炭化水素基を有し得るビリジル基又はビリジルメチル基を示し、nは1〜3を示す。)で表わされる化合物を有効成分とする血糖降下剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、次の一般式



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示し、R₂は直鎖、分岐鎖又は環式アルキル基、炭化水素基を有し得るビリジル基又はビリジルメチル基を示し、nは1〜3を示す。)で表わされる化合物を有効成分とする血糖降下剤の発明である。

上式[1]で表わされる化合物の中には、公知の化合物が含まれるが、それらの記載されている先行文献には血糖降下作用をいしそれを示唆する薬理作用は全く記載されていない。

上式[1]で表わされる本発明の化合物は、例えば、以下の参考例に示すように、アミン類とメトキシベンゾイルクロライド類とを、増基、例えばトリエチルアミンの存在下常法により反応させることにより容易に得ることができる。

参考例.

3-アミノピリジン9.4g, トリエチルアミン15ml及びアセトン200mlの混合溶液に、氷冷操作下、4-メトキシベンゾイルクロライド17gを徐々に加える。同温度で30分、次いで室温で1時間操作後反応溶液を1Lの水に注ぎ、析出する結晶を取り出し、水洗後メタノールから再結晶して無色針状晶の4-メトキシ-N-3-ピリジルベンズアミド(化合物1)17.5gを得た。収率77%, 融点168~170℃

元素分析値 分子式 $C_{13}H_{13}N_2O_2$ として

	O	H	N
理論値(%)	68.41	5.30	12.27
実測値(%)	68.33	5.27	12.24

上記と同様にして表1の化合物を得た。





表 1 $\left[\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{CON} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{(OMe)}_n \end{array} \right]_n$

No.	-(OMe) _n	R ₁	R ₂	分子式	融点 (℃)	収率 (%)	元素分析値			
							理論値(%) 実測値(%)	O	H	N
2	2-OMe	H		$O_{12}H_{12}N_2O_2$	112~114	76	68.41 68.49	5.30 5.24	12.27 12.31	
3	"	"		$O_{14}H_{14}N_2O_2$	80~82	83	69.40 69.32	5.83 5.80	11.56 11.59	
4	"	"		$O_{14}H_{14}N_2O_2$	85~87	91	70.29 70.24	6.29 6.23	10.93 10.99	
5	3-OMe	"		$O_{12}H_{12}N_2O_2$	121~122	85	68.41 68.46	5.30 5.36	12.27 12.21	
6	"	"		"	155~156	63	68.41 68.43	5.30 5.31	12.27 12.30	
7	"	"		$O_{14}H_{14}N_2O_2$	99~101	66	69.40 69.47	5.83 5.79	11.56 11.60	
8	4-OMe	"		$O_{12}H_{12}N_2O_2$	131~132	79	68.41 68.35	5.30 5.26	12.27 12.31	
9	"	"		$O_{14}H_{14}N_2O_2$	150~153	65	69.40 69.36	5.83 5.79	11.56 11.52	
10	"	"		"	71~73	68	69.40 69.47	5.83 5.78	11.56 11.58	
11	"	"		"	61~64	77	69.40 69.45	5.83 5.66	11.56 11.63	
12	"	"		$O_{14}H_{14}N_2O_2$	136~137	82	70.29 70.37	6.29 6.34	10.93 10.89	

13	2,3-(OMe) ₂	H		O ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	117~118	58	65.10 65.14	5.46 5.49	10.85 10.91
14	"	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	110~111	62	66.16 66.12	5.92 5.95	10.29 10.33
15	"	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	111~112	67	67.11 67.14	6.34 6.37	9.78 9.75
16	2,4-(OMe) ₂	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	98~99	51	66.16 66.11	5.92 5.87	10.29 10.34
17	"	"		"	140~141	69	66.16 66.21	5.92 5.96	10.29 10.31
18	"	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	93~94	63	67.11 67.15	6.34 6.39	9.78 9.74
19	2,6-(OMe) ₂	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	155~156	67	66.16 66.22	5.92 5.97	10.29 10.24
20	"	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	206~209	63	67.11 67.07	6.34 6.39	9.78 9.80
21	3,4-(OMe) ₂	"		O ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	84~86	79	65.10 65.16	5.46 5.41	10.85 10.87
22	"	"		"	49~51	88	65.10 65.08	5.46 5.43	10.85 10.88
23	"	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	122~123	63	66.16 66.12	5.92 5.97	10.29 10.24
24	"	"		"	128~129	74	66.16 66.19	5.92 5.88	10.29 10.33
25	"	"		"	131~132	75	66.16 66.20	5.92 5.96	10.29 10.25

26	3,4-(OMe) ₂	H		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	69~71	63	67.11 67.15	6.34 6.37	9.78 9.77
27	"	"		O ₁₂ H ₁₇ NO ₂	144~145	85	64.55 64.59	7.68 7.61	6.27 6.23
28	"	"		O ₁₂ H ₁₈ NO ₂	83~84	88	65.80 65.78	8.07 8.03	5.90 5.84
29	"	"		"	127~128	83	65.80 65.84	8.07 8.04	5.90 5.93
30	"	"		"	124~125	80	65.80 65.85	8.07 8.11	5.90 5.95
31	"	"		O ₁₆ H ₂₁ NO ₂	181~182	91	68.41 68.36	8.04 8.07	5.32 5.36
32	3,5-(OMe) ₂	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	96~97	85	66.16 66.12	5.92 5.98	10.29 10.32
33	"	"		O ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	119~120	87	67.11 67.18	6.34 6.37	9.78 9.72
34	3,4,5-(OMe) ₃	"		O ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	154~156	65	62.49 62.53	5.59 5.64	9.72 9.71
35	"	"		"	157~158	77	62.49 62.52	5.59 5.56	9.72 9.73
36	"	"		O ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	115~116	58	63.56 63.52	6.00 6.04	9.27 9.25
37	"	"		"	145~146	69	63.56 63.51	6.00 6.07	9.27 9.22
38	"	"		"	127~128	64	63.56 63.59	6.00 6.03	9.27 9.29

39	3,4,5-(OMe) ₃	H		O ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	145~146	71	6.454 6.458	6.37 6.32	8.86 8.90
40	"	"	n-Pr	O ₁₃ H ₁₉ NO ₄	114~115	73	6.164 6.160	7.56 7.59	5.53 5.57
41	"	"	i-Pr	"	154~155	77	6.164 6.166	7.56 7.54	5.53 5.58
42	"	"	n-Bu	O ₁₄ H ₂₁ NO ₄	133~134	80	6.290 6.287	7.92 7.86	5.24 5.27
43	"	"	s-Bu	"	162~163	75	6.290 6.295	7.92 7.94	5.24 5.20
44	"	"	t-Bu	"	133~134	79	6.290 6.291	7.92 7.88	5.24 5.29
45	"	"	i-Bu	"	122~123	81	6.290 6.296	7.92 7.87	5.24 5.28
46	"	"		O ₁₄ H ₂₂ NO ₄	182~183	88	6.551 6.554	7.90 7.93	4.78 4.72
47	"	i-Pr	i-Pr	O ₁₄ H ₂₀ NO ₄	127~128	72	6.506 6.511	8.53 8.59	4.74 4.71

このようにして得られる本発明の化合物は、優れた血糖降下作用を有し、ヒトに対しては0.1~100mg/kgで有効で、1日1回0.1~100mg/kgの投与で24時間以上その効力を持続する。

投与に際しては、通常の製剤化に用いられる慣用手段により所望の剤型に成形された製剤が用いられる。

実施例 1.

1群5匹の5週令DDY系マウス(雄、体重25~30g)を16時間絶食後、プロキサン75mg/kgを静脈内に投与し、48時間後に、本発明化合物(200mg/kg)の水溶液又はけん濁液を経口投与し、150分後に心臓から採血し、グルコースオキシダーゼ法により血中糖量を測定した。測定結果を表2に例示する。

なお、表中の化合物番号は、参考例の化合物番号に対応している。

表 2

投与化合物	血糖値(mg/dl) mean ± S. D.
なし(対照)	47.5 ± 2.8
1	32.6 ± 4.2**
3	37.8 ± 3.1**
4	36.4 ± 1.9***
6	37.8 ± 5.2*
7	41.2 ± 3.3*
12	38.3 ± 2.8**
17	34.5 ± 4.1***
22	37.8 ± 3.7**
25	35.5 ± 4.6**
26	33.6 ± 3.2***
27	40.7 ± 3.0*
28	40.2 ± 2.4**
29	42.1 ± 2.7*
32	41.6 ± 2.3*
33	40.2 ± 3.4*
36	41.6 ± 2.1**
38	30.7 ± 4.3***
39	41.2 ± 3.1*
41	42.1 ± 2.8*
46	38.3 ± 4.1**

*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001

実施例 2

4-メトキシ-N-3-ピリジニル ベンズアミド(化合物1)	100部
リン酸水素カルシウム	58.5部
結晶セルロース	50部
コーンスターチ	40部
ステアリン酸カルシウム	1.5部

これらをよく混合し、常法により1錠250mgに打錠(有効成分100mg含有)し、血糖降下用錠剤として用いる。

出願人 中外製薬株式会社

代理人 安 藤 肇 章



第1頁の続き

- ⑫発明者 小泉益男
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内
- ⑫発明者 村上泰
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内
- ⑫発明者 日野原好和
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内
- ⑫発明者 中野英樹
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内
- ⑫発明者 高垣善男
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内